

## **ЗНАЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ БИОНЕСОВМЕСТИМОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ**

**КАРПУК И.Ю., НОВИКОВ Д.К.**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №4. – С. 104-110.

## **THE SIGNIFICANCE OF EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH ORTHOPEDIC CONSTRUCTIONS BIOINCOMPATIBILITY**

**KARPUK I.Y., NOVIKOV D.K.**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(4):104-110.

---

### **Резюме.**

Цель работы – анализ уровня эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости и установление его взаимосвязи с морфологическими изменениями слизистой оболочки полости рта у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов и протезным стоматитом.

Материал и методы. Обследовано 75 пациентов в возрасте от 32 до 74 лет, с жалобами на непереносимость стоматологических материалов и протезным стоматитом.

В ходе клинического обследования пациенты с жалобами на непереносимость стоматологических материалов и протезный стоматит были разделены на 4 группы: 1 группа (n=18) – пациенты с наличием объективных клинических симптомов непереносимости стоматологических материалов; 2 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом и идентифицированными кандидами; 3 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом, без поражения грибами рода *Candida*; 4 группа (n=17) – пациенты без объективных клинических симптомов, но с жалобами на непереносимость стоматологических материалов. Контрольную группу (n=15) составили пациенты без жалоб на непереносимость стоматологических материалов.

Результаты. Исследование эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости при различных вариантах бионесовместимости ортопедических конструкций показало взаимосвязь уровня эозинофильного катионного белка с наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта у пациентов. Выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитогрaмм слизистой оболочки полости рта при непереносимости стоматологических материалов.

Заключение. У пациентов с объективными признаками непереносимости стоматологических материалов и пациентов с протезным стоматитом и наличием аллергии к компонентам стоматологических материалов уровень эозинофильного катионного белка и эозинофилов в ротовой жидкости был повышен.

*Ключевые слова:* эозинофильный катионный белок, ротовая жидкость, импрессионная цитология, непереносимость стоматологических материалов, протезный стоматит.

### **Abstract.**

Objectives. To analyze the level of eosinophilic cationic protein in the oral fluid and to establish its relationship with morphological changes in the oral mucosa of patients with intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis.

Material and methods. 75 patients aged from 32 to 74 years, with the complaints of intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis were examined.

During the clinical examination, patients complaining of intolerance to dental materials and prosthetic stomatitis were

divided into 4 groups: the 1st group (n=18) included patients with objective clinical symptoms of intolerance to dental materials; the 2nd group (n=20) consisted of patients with prosthetic stomatitis and identified *Candida*; the 3rd group (n=20) was composed of patients with prosthetic stomatitis, without the lesion by fungi of the genus *Candida*; the 4th group (n=17) included patients without objective clinical symptoms, but with complaints of intolerance to dental materials. The control group (n=15) consisted of patients without any complaints of intolerance to dental materials.

Results. The study of eosinophilic cationic protein in the oral fluid for various variants of orthopedic constructions bioincompatibility showed the relationship between the level of eosinophilic cationic protein and the presence of eosinophils on the morphometric analysis of the oral mucosa samples of patients. Inflammatory-dystrophic and inflammatory-allergic types of cytograms of the oral mucosa were distinguished in patients with intolerance to dental materials.

Conclusions. In patients with objective signs of intolerance to dental materials and in patients with prosthetic stomatitis and the presence of allergy to the components of dental materials, the level of eosinophilic cationic protein and eosinophils in the oral fluid was increased.

*Key words: eosinophilic cationic protein, oral fluid, impression cytology, intolerance to dental materials, prosthetic stomatitis.*

Установлена связь между степенью тяжести аллергии и сывороточным эозинофильным катионным белком (ЭКБ) [1], но роль ЭКБ в ротовой жидкости (РЖ) изучена относительно недостаточно. Обнаружено, что уровни слюнного ЭКБ был выше у астматиков, чем у здоровых взрослых, и уменьшались при увеличении дозы ингаляционных кортикостероидов [2]. Было показано, что ЭКБ сыворотки коррелирует со степенью тяжести бронхиальной астмы [3], тяжестью атопии [4]. РЖ обладает многими преимуществами в качестве лабораторной тестовой среды, потому что ее сбор неинвазивен и безболезнен и позволяет избежать риска получения травм иглой [5]. Следовательно, это приемлемо для пациентов и потенциально полезно для измерения биомаркеров аллергических реакций на компоненты стоматологических материалов (КСМ) у пациентов.

Благородные и неблагородные сплавы металлов широко используются в ортопедической стоматологии. Благородные металлы часто заменяются более дешевыми кобальто-хромовыми или никель-хромовыми сплавами по экономическим и другим причинам. Одним из наиболее востребованных свойств зуботехнических материалов является биосовместимость. Это понятие определяется как способность материала вызывать желаемую реакцию со стороны организма при конкретном применении. Однако по сравнению с благородными металлами неблагородные сплавы вызывают существенно большие вредные эффекты на местном и системном уровнях [6].

Побочные эффекты ортопедических конструкций обычно являются результатом их ток-

сического действия, но также могут быть и аллергическими на материал, из которого сделана та или иная конструкция [7].

Считалось, что аллергические реакции со стороны слизистой оболочки полости рта (СОПР) к сплавам хрома у пациентов с металлическими конструкциями крайне редки [8], но в последние годы количество пациентов с диагностированной аллергией к наиболее часто используемым компонентам металлических сплавов стремительно возросло [9].

Специфические элементы поражения СОПР, как правило, рассматриваются дерматологами как интраоральные проявления кожных болезней. К примеру, такие патологические состояния, как гингивит, маргинальный периодонтит, лейкоплакия могут быть самостоятельными заболеваниями и иметь неаллергическое происхождение. По данным различных авторов, более 50% пациентов с жалобами на неблагоприятное воздействие стоматологических материалов вообще не имеют каких бы то ни было объективных симптомов заболевания [10].

Таким образом, актуальным представляется исследование морфологических изменений СОПР и уровня ЭКБ при различных патогенетических вариантах негативного воздействия ортопедических конструкций на СОПР, что позволит оценить ее морфофункциональные изменения и изменения уровня ЭКБ.

Цель исследования – анализ уровня ЭКБ в ротовой жидкости и установление взаимосвязи между его уровнем и морфофункциональными изменениями СОПР у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов и протезным стоматитом.

## Материал и методы

Обследовано 75 пациентов, обратившихся в клинику кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии и клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» с жалобами на непереносимость стоматологических материалов (НСМ) и протезным стоматитом (ПС), давших добровольное информированное согласие на участие в работе.

В ходе клинического и лабораторного обследования пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа (n=18) – пациенты с аллергией на КСМ, доказанной методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы Euroimmun, Германия, посредством выявления IgE-антител к Nickel-human serum albuminum (Ni-HSA) у 13 (72,2%) пациентов, к Chrome-human serum albuminum (Cr-HSA) – у 9 (50%) пациентов, и наличием объективных клинических симптомов НСМ: гингивит, стоматит и/или хейлит, локализованные в области несъемных протезов. Из них 2 мужчин и 16 женщин. Медиана возраста пациентов данной группы составила 53,4 [36; 69] года;

2 группа (n=20) – пациенты с протезным стоматитом (ПС) и кандидозом; из них трое мужчин и 17 женщин, медиана возраста 57,4 [39; 67] года;

3 группа (n=20) – пациенты с ПС, без грибкового поражения грибами рода *Candida*, но с выявленными IgE-антителами к Acrylan-HSA методом ИФА (Euroimmun (Германия)). Из них 2 мужчин и 18 женщин, медиана возраста 61 [57; 70] год;

4 группа (n=17) – пациенты без объективных клинических симптомов, но с жалобами на НСМ. Медиана возраста пациентов данной группы составила 55 [46; 65] лет, из них 3 мужчин и 15 женщин.

Контрольную, 5-ю группу (n=15), составили пациенты без жалоб на НСМ и без ПС, сопоставимые по полу, возрасту, типу конструкций и количеству зубопротезных единиц, согласившиеся пройти обследование на наличие гиперчувствительности к зубопротезным материалам перед плановой заменой ортопедических конструкций. Группу составили 3 мужчин и 18 женщин, медиана возраста 56,9 [42; 69] год.

Оценку состояния СОПР проводили при помощи метода импрессионной цитологии, мате-

риалом для которого служили отпечатки поверхности СОПР. Для этого части целлюлозо-ацетатных дисков (ЦАД) диаметром 13 мм и размером пор 0,45 мкм (Sigma, США) укладывали пинцетом на поверхность альвеолярного отростка (АО) в области причинной ортопедической конструкции так, чтобы основание располагалось ближе к ортопедической конструкции, а верхушка на нижней челюсти – с вестибулярной стороны к переходной складке и к дну полости рта – с оральной; на верхней челюсти – к переходной складке с вестибулярной стороны и к небу – с оральной. Диск мягко прижимали к поверхности СОПР в течение 2-5с, после чего с помощью пинцета помещали на предметное стекло вверх клеточным материалом, фиксировали 96%-м раствором этилового спирта. Далее клеточный материал просветляли в ксилоле и окрашивали гематоксилином и эозином.

Световую микроскопию каждого образца и фотодокументирование выполняли на микроскопе Leica DM2500 при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ,  $\times 630$ ,  $\times 1000$ . Для морфометрической обработки фотографий, выполненных для каждого образца в 10 различных участках при увеличении  $\times 1000$ , проводили подсчет общего количества клеточных элементов и количества элементов отдельных клеточных групп: неизмененных, дистрофически измененных, некротизированных, двоядерных эпителиоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазмочитов, фибробластов.

При проведении световой микроскопии клеточных образцов, полученных импрессионным методом, и далее морфометрической оценке клеточного состава.

### *Методика забора ротовой жидкости*

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, за сутки до тестирования не употребляли алкоголь, продукты с кофеином, никотин, за двое суток – противоаллергические лекарственные средства (антигистаминные, глюкокортикостероиды), исключали потенциально аллергенные продукты и напитки. За 1 час до исследования не принимали пищу, не менее 4 часов не курили.

### *Методика забора и подготовки к исследованию ротовой жидкости*

Проба ротовой жидкости (РЖ) забиралась в момент обращения пациента до снятия причинных ортопедических конструкций.

Ротовую жидкость получали с 9 до 11 часов дня путем сплевывания в стерильные пробирки без стимуляции утром, натошак, без предварительной чистки зубов. РЖ хранили в жидком азоте.

Образцы РЖ (1-1,5 мл) центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут. Далее пробы фильтровали через фильтры шприцевые Corning® с мембраной из полиэфирсульфона PES диаметром 28 мм, с размером пор 0,22 мкм, стерильные, в индивидуальной упаковке.

Уровень эозинофильного катионного белка определяли с использованием коммерческой ИФА-тест-системы (кат.№ E-EL-H1379).

Расчеты показателей проводились в программе Statistica 10.0. Непараметрические данные обрабатывались с помощью критерия Mann-Whitney U test (M-U), парного теста Wilcoxon matched pairs test с указанием уровня значимости (p). Различия принимались за достоверные при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Оценка уровня ЭКБ в РЖ у пациентов

Пациенты 1 и 3 групп с симптомами и морфологическими признаками аллергии имели более высокие уровни ЭКБ в РЖ, чем остальные (табл. 1). Пациенты с ПС имели более высокий уровень ЭКБ в РЖ, чем пациенты с НСМ, но без ее объективных симптомов и пациенты контрольной группы.

### Морфометрическая оценка образцов СОПР у пациентов

Клеточный состав образцов пациентов опытных и контрольной групп был сходным и представлен преимущественно эпителиальными клетками, среди которых в разном количестве встречались фибробласты, фиброциты, клетки воспалительного ряда. Однако морфометрическая обработка материала выявила количественные различия в исследуемых образцах.

В образцах пациентов контрольной группы

среди эпителиальных клеток преимущественно поверхностных слоев эпителия определялись единичные фибробласты, фиброциты, клетки воспалительного ряда (табл. 2).

В материале, полученном методом импрессионной цитологии у пациентов 1-й группы с наличием объективных клинических симптомов НСМ в виде гингивита, стоматита и/или хейлита, локализованных в области несъемных протезов, отмечалось присутствие среди эпителиоцитов поверхностных слоев покровного эпителия значительного количества сегментоядерных нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов.

Среди эпителиоцитов определялись клетки с вакуолизацией цитоплазмы и ядер, явлениями карио- и цитолизиса (табл. 2). Отдельные эпителиоциты были двуядерными (амитоз) и с явлениями полиплоидии.

Наряду с этим у пациентов 1-й и 3-й групп встречались эозинофилы (табл. 2). Данный тип цитогаммы был определен нами как воспалительно-аллергический.

В образцах 2-й группы пациентов с протезным стоматитом (ПС) (съемные протезы) преобладали эпителиальные клетки поверхностного и шиповатого слоев покровного эпителия (табл. 2) с явлениями в большей части из них фестончатости ядер, кариолизиса, кариопикноза, кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы, явлениями цитолизиса.

Наряду с этим встречались двуядерные эпителиальные клетки (амитоз), а также фибробласты, фиброциты.

Клетки воспалительного ряда, присутствовавшие в большом количестве, были представлены сегментоядерными лейкоцитами (табл. 2), в меньшей степени лимфоцитами, палочкоядерными нейтрофилами и макрофагами.

Данный тип цитогаммы нами расценивался как воспалительно-дистрофический.

В образцах, полученных у пациентов 3-й группы, среди эпителиоцитов поверхностных слоев покровного эпителия присутствовали в

Таблица 1 – Результаты оценки уровня эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп

Уровни ЭКБ в РЖ, мкг/л	Группы пациентов				
	1-я (n=18)	2-я (n=18)	3-я (n=18)	4-я (n=18)	5-я (n=18)
	111,1 [85,6-142,6]*	42,2 [28,9-54,3]	105,6 [66,0-169,0]*	15,4 [7,9-18,2]	12,8 [2,9-19,8]

Таблица 2 – Результаты морфометрической оценки в образцах слизистой оболочки полости рта, полученных методом импрессионной цитологии, пациентов исследуемых групп

Клетки	Группы пациентов				
	1-я (n=18)	2-я (n=20)	3-я (n=20)	4-я (n=17)	5-я (n=15)
Эпителиоциты неизмененные	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	2,0 [1,0; 2,5]	11,0 [9,0; 12,0]	11,0 [10,0; 18,0]
Эпителиоциты с дистрофическими изменениями	8,0 [5,0; 7,5]	14,0 [11; 15,5]	16,0 [15; 19]	4,0 [1,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Эпителиоциты с некротическими изменениями	3,0 [2,5; 4,0]	6,0 [5,0; 7,5]	5,0 [3,0; 7,5]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Эпителиоциты двоядерные	0-3	0-2	0-1	0-1	0-3
Нейтрофилы	8,5 [8; 13]	13,0 [10,5; 16,5]	16,0 [13,5; 19,0]	2,0 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]
Макрофаги	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,5; 3,0]	1,0 [0,0; 1,5]	1,0 [0,0; 1,0]
Эозинофилы	2,0 [1,8; 2,7]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Лимфоциты	0-2	1-2	0-1	0-1	0-1
Плазмоциты	1,9 [1,7; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Фибробласты, фиброциты	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]

значительном количестве сегментоядерные нейтрофилы (табл. 2), макрофаги, лимфоциты, а также палочкоядерные нейтрофилы, плазмоциты. Наряду с этим в части образцов встречались эозинофилы (табл. 2). Данный тип цитограммы нами также определялся как воспалительно-аллергический.

Среди эпителиоцитов определялись как клетки с вакуолизацией цитоплазмы и ядер, так и клетки с явлениями карио- и цитолизиса. Отдельные эпителиоциты были 2-ядерными (амитоз).

В 4-й группе пациентов без объективных клинических симптомов, но с жалобами на НСМ клеточные образцы были представлены преимущественно клетками поверхностных слоев покровного эпителия (табл. 2), среди которых встречались единичные фибробласты, фиброциты, сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги.

В отдельных эпителиоцитах отмечались признаки набухания цитоплазмы.

Цитограмма данной группы приближалась по своему клеточному составу к цитограмме контрольной группы.

## Обсуждение

Исследование ЭКБ в РЖ при различных вариантах бионесовместимости ортопедических конструкций показало взаимосвязь уровня ЭКБ и наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов СОПР, полученных методом импрессионной цитологии. На основании этого нами выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитограмм. Уровень ЭКБ в РЖ может быть использован как биомаркер аллергии на КСМ. РЖ содержит обилие белков, и разделение пептидов на основе электрофореза, а также тандемная масс-спектрометрия выявили по меньшей мере 437 белков с различной биологической функцией [11]. С интеграцией протеомики в клинические исследования в области непереносимости КСМ возникает большой потенциал для идентификации слюнных биомаркеров, которые могут объективно оценивать роль аллергии в развитии НСМ и ПС.

Уровень ЭКБ в РЖ не был связан с наличием воспаления в РЖ, на что указывает отсутствие разницы уровня ЭКБ пациентов с ПС, но

без аллергии на КСМ и пациентов контрольной группы.

В образцах, полученных у пациентов с жалобами на НСМ и наличием объективных клинических симптомов, несмотря на различие в возрасте и сроках пользования протезами, изменения были идентичны. Мы можем предположить, принимая во внимание все условия, касающиеся изготовления и состояния протезов, индивидуальной гигиены ротовой полости, температуры и типа пищи, что изменения, описанные здесь, явились результатом воздействия материалов протеза.

### Заключение

1. У пациентов с объективными признаками непереносимости стоматологических материалов и протезным стоматитом, наличием аллергии к компонентам стоматологических материалов, включая выявление эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта, установлен повышенный уровень эозинофильного катионного белка в ротовой жидкости.

2. Выявлена взаимосвязь уровня эозинофильного катионного белка с наличием эозинофилов при морфометрическом анализе образцов слизистой оболочки полости рта у пациентов с различными вариантами бионесовместимости ортопедических конструкций. На основании этого нами выделены воспалительно-дистрофический и воспалительно-аллергический типы цитогрaмм непереносимости стоматологических материалов и протезного стоматита.

### Литература

1. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review / G. C. Koh [et al.] // *Respir. Med.* – 2007 Apr. – Vol. 101, N 4. – P. 696–705.
2. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: A new marker of disease activity in bronchial asthma / B. Schmekel [et al.] // *Respir Med.* – 2001. – Vol. 95, N 8. – P. 670–675.
3. Correlation of eosinophil cationic protein with severity of asthma / A. Badar [et al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2004 Jul-Sep. – Vol. 16, N 3. – P. 66–71.
4. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood / J. Joseph-Bowen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004 Nov. – Vol. 114, N 5. – P. 1040–1045.
5. Soo-Quee Koh, D. The use of salivary biomarkers in occupational and environmental health / D. Soo-Quee Koh, G. Choon-Huat Koh // *Occup. Environ. Med.* – 2007 Mar. – Vol. 64, N 3. – P. 202–210.
6. Gawkrödger, D. Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors / D. Gawkrödger, F. Lewis, M. Shah // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000 Jul. – Vol. 43, N 1, pt. 1. – P. 31–36.
7. Influence of recasting different types of dental alloys on gingival fibroblast cytotoxicity / P. Imirzalioglu [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 2012 Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 24–33.
8. Messer, R. L. Cytotoxicity of nickel-chromium alloys: bulk alloys compared to multiple ion salt solutions / R. L. Messer, L. C. Lucas // *Dent. Mater.* – 2000 May. – Vol. 16, N 3. – P. 207–212.
9. In-vitro-Allergiediagnostik / H. Renz [et al.] // *Allergo J.* – 2010. – Vol. 19. – P. 110–128.
10. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients / U. Raap [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2009 Jun. – Vol. 60, N 6. – P. 339–343.
11. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry / H. Xie [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2005 Nov. – Vol. 4. – P. 1826–1830.

Поступила 12.06.2017 г.

Принята в печать 04.08.2017 г.

### References

1. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007 Apr;101(4):696-705. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.012
2. Schmekel B, Ahlner J, Malmström M, Venge P. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: A new marker of disease activity in bronchial asthma. *Respir Med.* 2001 Aug;95(8):670-5. doi: 10.1053/rmed.2001.1123
3. Badar A, Saeed W, Hussain MM, Aslam M. Correlation of eosinophil cationic protein with severity of asthma. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004 Jul-Sep;16(3):66-71.
4. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov;114(5):1040-5.
5. Soo-Quee Koh D, Choon-Huat Koh G. The use of salivary biomarkers in occupational and environmental health. *Occup Environ Med.* 2007 Mar;64(3):202-10. doi: 10.1136/oem.2006.026567
6. Gawkrödger DJ, Lewis FM, Shah M. Contact sensitivity to nickel and other metals in jewelry reactors. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jul;43(1 Pt 1):31-6. doi: 10.1067/mjd.2000.107235
7. Imirzalioglu P, Alaaddinoglu E, Yilmaz Z, Oduncuoglu B, Yilmaz B, Rosenstiel S. Influence of recasting different types of dental alloys on gingival fibroblast cytotoxicity. *J Prosthet Dent.* 2012 Jan;107(1):24-33. doi: 10.1016/S0022-3913(12)60013-4
8. Messer RL, Lucas LC. Cytotoxicity of nickel-chromium alloys: bulk alloys compared to multiple ion salt solutions.

- Dent Mater. 2000 May;16(3):207-12.
9. Renz H, Biedermann T, Bufer A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, et al. In-vitro-Allergiediagnostik. Allergo J. 2010;19:110-28.
10. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact Dermatitis. 2009 Jun;60(6):339-43. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01524.x
11. Xie H, Rhodus NL, Griffin RJ, Carlis JV, Griffin TJ. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry. Mol Cell Proteomics. 2005 Nov;4:1826-30.

Submitted 12.06.2017

Accepted 04.08.2017

#### **Сведения об авторах:**

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

#### **Information about authors:**

*Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Novikov D.K. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.